

W. Werner und H. Fritzsche

Potentielle Cytostatika durch Aminomethylierung NH-acider Hypnotika

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 16. Juli 1968)

Die Aminomethylierung von Phenobarbital, Cyclobarbital, Benedorm, Bemegride und Thalidomid unter Verwendung von Bis(2-chloräthyl)-amin, Morpholin und Piperidin wird beschrieben. Mit Hilfe von IR-Spektren wird gezeigt, daß 1-aminomethylierte 5,5-disubstituierte Barbitursäuren chelatfreie NH-Gruppen besitzen, die aminomethylierbar sind.

Potential Cytostatics from Aminomethylation of NH-acid Hypnotics

The aminomethylation of Phenobarbital, Cyclobarbital, Benedorm, Bemegride and Thalidomide by bis(2-chloro-ethyl)-amine, morpholine and piperidine is described. By means of infrared spectroscopy it is shown that 1-aminomethylated 5,5-disubstituted barbituric acids have non chelated NH groups. A second aminomethylation is possible at N-3.

Zur Prüfung der potentiellen cytostatischen Wirkung auf experimentelle Tumoren haben wir die Aminomethylierbarkeit von Phenobarbital, Cyclobarbital, Amobarbital, Barbitol, Bemegride, Glutethimide und Thalidomid unter Einsatz von Bis(2-chloräthyl)-amin, Morpholin, Piperidin und Formaldehyd untersucht¹⁾.

In den letzten Jahren beschrieben verschiedene Autoren Aminomethylierungen von Hypnotika und ihnen strukturell nahestehenden Verbindungen, die sich z. T. mit unseren Ergebnissen überschneiden. Folgende Stoffe wurden bisher am Stickstoff aminomethyliert (in Klammern die Abkürzungen der verwendeten sekundären Amine; M = Morpholin, P = Piperidin, Py = Pyrrolidin, Pa = Piperazin): 5-Äthyl-barbitursäure (P²⁾ ⁷⁾), 1-Methyl-5-äthyl-barbitursäure (M⁷⁾), 5-Äthyl-5-isobutyl-barbitursäure (Pa⁵⁾), Barbitol (P²)³ ⁵⁾), Bisbase mit M⁴⁾, M⁵⁾, Py⁵⁾, Pa⁵⁾), Phenobarbital [Bis(2-chloräthyl)-amin⁸⁾], P⁶⁾, Bisbase mit M⁴⁾), Methylphenobarbital (M⁶⁾), Hexobarbital (M⁶⁾), Allobarbital (M, P, Py, Pa⁵⁾), Probarbital (M, P, Pa⁵⁾), Amobarbital (M, P⁵⁾), Butalbital (Pa⁵⁾), Glutethimide (P⁶⁾ ⁹⁾, Py⁹⁾, Pa¹⁰⁾, 4-Benzyl-piperazin¹⁰⁾, 4-Phenyl-4-äthoxycarbonyl-piperidin¹⁰⁾; weitere Basen unter ¹⁸⁾.

¹⁾ Nomenklatur vgl. *M. Negwer*, Org. chem. Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie-Verlag, Berlin 1966.

²⁾ *M. Eberhardt*, Diss. Tübingen 1957.

³⁾ *H. J. Roth*, Arch. Pharmac. 294, 623 (1961).

⁴⁾ *B. Danielsson* und *J. Dolby*, Acta pharmac. Suecica 1, 91 (1964); C. A. 62, 1655 h (1965).

⁵⁾ *M. Eckstein*, *A. Zejc* und *J. Sulko*, Dissertat. Pharmac. Pharmacol. 18, 131 (1966).

⁶⁾ *H. J. Roth*, *K. Jäger* und *R. Brandes*, Arch. Pharmac. 298, 885 (1965).

⁷⁾ *H. J. Roth* und *R. Brandes*, Arch. Pharmac. 299, 612 (1966).

⁸⁾ *W. Werner*, Arch. Pharmac. 299, 513 (1966).

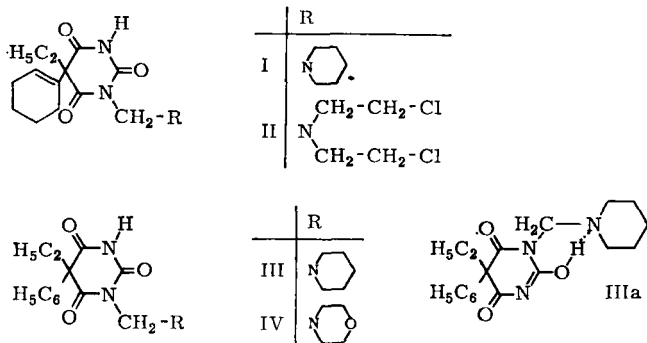
⁹⁾ *G. Casini*, *O. Cicchetti* und *M. Ferappi*, Ricerca sci. 30, 2535 (1960).

¹⁰⁾ *G. Casini*, *M. Ferappi*, *S. Gulinelli* und *P. Mazzeo*, Ann. Chimica 52, 1254 (1962).

Die cytostatische Wirkung ist einerseits auf Grund der aminomethylierenden Eigenschaften derartiger Mannich-Basen^{11) 12)}, andererseits durch die alkylierende Stickstofflostgruppe⁸⁾ zu erwarten. Außerdem sollen verschiedene Hypnotika wie Phenobarbital, Glutethimide und Thalidomid^{13) 14) 15)} bzw. Phthalimido-Verbindungen¹⁶⁾ wachstumshemmende Eigenschaften besitzen. Über die cytostatische Wirkung von N-Morpholinomethyl-thalidomid auf hormonabhängige Tumoren berichteten Mückter und Mitarb.¹⁷⁾.

a) Barbitursäure-Derivate

Während die Aminomethylierung von Cyclobarbitaral¹⁸⁾ mit Formaldehyd und Piperidin oder durch Einwirkung von N-Hydroxymethyl-piperidin zu I bei 20–25° leicht vonstatten geht, ergaben entsprechende Versuche mit N-Hydroxymethyl-morpholin nur basische Öle, die sich nicht charakterisieren ließen. Bis(2-chloräthyl)-amin kondensiert mit Formaldehyd und Cyclobarbitaral schon bei 5° zu II. Phenobarbital reagiert mit N-Hydroxymethyl-piperidin bzw. N-Hydroxymethyl-morpholin in Äthanol beim Erwärmen oder mehrstdg. Stehenlassen zu den Mannich-Basen III und IV.



Das Stickstofflost-Derivat beschrieben wir früher⁸⁾. Roth und Mitarb.⁶⁾ untersuchten die Lactam-Lactim-Tautomerie und mögliche Chelat-Bildung 1,5,5-trisubstituierter Barbitursäure-Mannich-Basen und kamen zu dem Schluß, daß z. B. 1-Piperidinomethyl-phenobarbital (III) als 6-Ring-Chelat (IIIa) vorläge, da im

¹¹⁾ G. Weitzel, F. Schneider, K. Seynsche und H. Finger, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 336, 107 (1964).

¹²⁾ H. Schönenberger und A. Adam, Arzneimittel-Forsch. 15, 30 (1965).

¹³⁾ H. Mückter und E. Moré, Arzneimittel-Forsch. 16, 129 (1966).

¹⁴⁾ J. Gleiss und F. Schwanitz, Arzneimittel-Forsch. 17, 1355 (1967).

¹⁵⁾ J. Gleiss, Arzneimittel-Forsch. 17, 1548 (1967).

¹⁶⁾ J. B. Craig, C. Piantadosi, J. L. Irwin und Shu-Sing Cheng, J. med. Chem. 10, 1071 (1967).

¹⁷⁾ H. Mückter, E. Frankus, E. Moré, W. E. Kollmer und M. Staemmler, Z. Krebsforsch. 69, 60 (1967).

¹⁸⁾ L. Rylski, L. Senczuk, K. Falandysz, L. Konopka und D. Zimna, Acta Polon. Pharmac. 24, 366 (1967).

IR-Spektrum bei $3,17 \mu$ (3155 cm^{-1}) die typische Bande für eine chelierte OH-Gruppe sichtbar sei. Damit würde eine weitere Aminomethylierung am N-3 verhindert. Allerdings wurden die Messungen in KBr ausgeführt und erlauben daher keine Unterscheidung zwischen inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Außerdem macht die ungünstige Auflösung der abgebildeten Spektren mit linearen μ -Werten (Beckman-IR 5) Schwierigkeiten beim Ablesen der Lage der betreffenden Banden. Wir haben die Spektren (Wellenzahlen im linearen Maßstab) von neun 1,5,5-trisubstituierten aminomethylierten Barbitursäuren in Chloroform aufgenommen und in allen Fällen intensive, scharfe Banden um 3390 cm^{-1} gefunden, die als freie NH-Valenzschwingungen gedeutet werden können. Daneben werden für die Morpholin- und Piperidin-Derivate des Phenobarbitals und des Amobarbitals freie OH-Banden schwächerer Intensität nachgewiesen. Tab. 1 zeigt die Lage der NH- bzw. OH-Valenzschwingungen der N-Mannich-Basen.

Tabelle 1

Valenzschwingungen [cm^{-1}] der N-Mannich-Barbitursäure-Derivate,
Aufnahmegerät: UR 10 (VEB Carl Zeiss, Jena), in CHCl_3

1,5,5-trisubst. Barbitursäure	$\nu \text{ NH}$	$\nu \text{ OH}$	Schmp. °
1-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure ⁶⁾	3390	—	116—116,5
1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure (III)	3385	—	109—110
III · $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (IIIb)	3395	3640	60—68
1-Morpholinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure (IV)	3395	3640	64—67
1-Piperidinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure ^{2) 3) 5)}	3390	—	124—125
1-Morpholinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure ⁵⁾	3390	—	116—117,5
1-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-5-äthyl-5-(1-cyclohexenyl)-barbitursäure (II)	3390	—	137—138
1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-(1-cyclohexenyl)-barbitursäure (I)	3390	—	103—104
1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-isoamyl-barbitursäure ⁵⁾	3390	3640	51—57
1-Morpholinomethyl-5-äthyl-5-isoamyl-barbitursäure ⁵⁾	3390	3640	58—62

Die Schmelzpunkte der Derivate, die eine $\nu \text{ OH}$ -Bande zeigen, sind $40\text{--}50^\circ$ tiefer als jene der anderen aufgeführten N-Mannich-Basen (Tab. 1). Die Gründe dafür sind bei IIIb 1 Mol Kristall-Äthanol/Base und für die drei anderen Fälle Lösungsmittelreste (Äthanol), die sich ohne Zersetzung der Base nicht vollständig entfernen ließen.

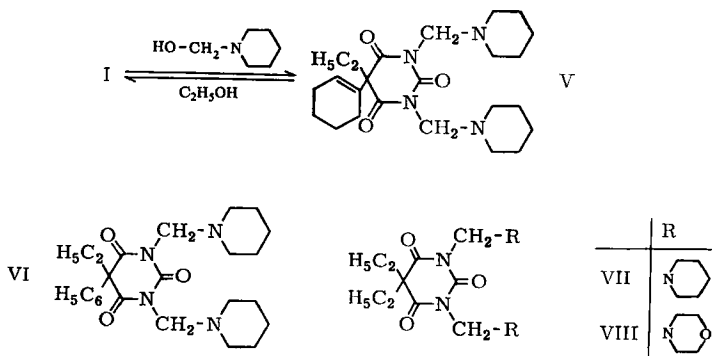
Die von Roth⁶⁾ beschriebene Verbindung vom Schmp. 68° (Piperidinomethyl-pheno-barbital) enthält nach unseren Beobachtungen 1 Mol Äthanol/Base und läßt sich durch Erhitzen i. Vak. in die reine Base vom Schmp. $109\text{--}110^\circ$, die nun frei von $\nu \text{ OH}$ -Banden ist, überführen (vgl. Elementaranalysen für III—IIIc).

Im Bereich $3100\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ aller Spektren sind breite Banden mittlerer Intensität sichtbar. Durch Verdünnung der Proben werden diese Banden zugunsten der νNH -Schwingung kleiner bzw. verschwinden, was auf das Abnehmen intermolekularer H-Brücken hinweist.

Die Intensität der NH-Deformationsschwingungen, die mit C=O-Valenzschwingungen gekoppelt sind, nimmt ab, wenn man den Wasserstoff am N-1 gegen Deuterium (Schütteln der CHCl_3 -Lösung mit D_2O) austauscht, z. B. beträgt δNH für I 1688 cm^{-1} ; nach partiellem Austausch nimmt die Intensität bei 1688 cm^{-1} deutlich ab, und δND tritt bei 1368 cm^{-1} auf.

Aus vorstehenden Befunden folgt, daß zumindest in CHCl_3 -Lösung keine merklichen Mengen der 1,5,5-trisubstituierten Barbitursäuren in der Chelat-Form (wie z. B. IIIa) vorliegen, sondern in der Lactam-Form wie für I—IV formuliert wurde.

Daß die Aminomethylierung in 1- und 3-Stellung von 5,5-disubstituierten Barbitursäuren gleichzeitig möglich ist, zeigten zuerst *Danielsson* und *Dolby*⁴⁾. Sie setzten Barbital und Phenobarbital mit Formaldehyd und Morpholin in wäßrigem Medium bei Raumtemperatur um. Wir fanden, daß die 1-aminomethylierten Barbitursäure-Derivate sehr schnell und in hoher Ausbeute beim Aufkochen mit N-Hydroxymethyl-piperidin bzw. N-Hydroxymethylmorpholin in äthanolfreiem Essigester auch am N-3 aminomethyliert werden. So entsteht aus I die Bis-Mannich-Base V, entsprechend aus III die Base VI. Äthanol spaltet eine Aminomethyl-Gruppe leicht wieder ab.

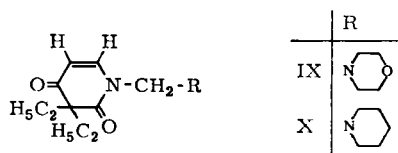


Die Umsetzung von 1-Piperidinomethyl-barbital mit N-Hydroxymethyl-piperidin ergibt VII. 1-Morpholinomethyl-barbital reagiert mit N-Hydroxymethyl-morpholin in Essigester zur Bisbase VIII mit dem Schmp. $94\text{--}96^\circ$. Mol.-Gew., Analyse und IR-Spektrum stehen in Einklang mit der angegebenen Strukturformel. *Danielsson* und *Dolby*⁴⁾ gewannen aus Barbital, Formaldehyd und Morpholin (1 : 2 : 2) in Wasser ein Produkt (27 % Ausbeute) vom Schmp. $105\text{--}106^\circ$, dem sie die Struktur VIII zuschrieben. Beim zügigen Umkristallisieren von VIII aus Äthanol erhielten wir Kristalle vom Schmp. $106\text{--}107^\circ$, die wir als Mischkristalle (VIIIa) aus VIII und 1-Morpholinomethyl-barbital (1 : 1) identifizierten und die offensichtlich dem Produkt von *Danielsson* entsprechen. Durch Behandeln von VIIIa mit N-Hydroxy-

methyl-morpholin in Essigester erhält man reines VIII vom Schmp. 96°. Während VIII im IR-Spektrum keine NH-Bande zeigt, ist für VIIa die ν NH-Schwingung nachweisbar. Die IR-Spektren von VIIa und einem Gemisch aus Mono- und Bis-base (1 : 1) sind identisch. Das Mol.-Gew. von VIIa wurde in Benzol um 150 zu hoch gefunden und zeigt die Assoziationsneigung, während VIII den richtigen Wert lieferte.

b) 2,4-Dioxo-tetrahydropyridin-Derivate

Aminomethylierungen von 2,4-Dioxo-tetrahydropyridin-Derivaten wurden unseres Wissens nach noch nicht beschrieben. Während die Reaktion mit Benedorm bei Verwendung von Morpholin und Piperidin schon bei Raumtemperatur zu den Verbindungen IX und X führte, konnte bei der Umsetzung von Bis(2-chloräthyl)-amin auch bei Anwendung höherer Reaktionstemperaturen und anderer Lösungsmittel nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.



Die IR-Spektren von IX und X sind frei von ν NH-Banden. In den NMR-Spektren treten die Signale für die Protonen in den Gruppierungen $\text{CH}-\text{N}<$ und $-\text{CO}-\text{CH}=$ als Dubletts, die für $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}<$ als Singulett auf. Die τ -Werte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

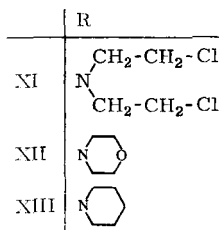
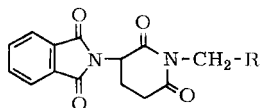
Protonenmagnetische Resonanzsignale von IX und X in CDCl_3 ,
Aufnahmegerät ZKR 60 (VEB Carl Zeiss, Jena), 60 MHz, innerer Standard TMS
($\tau = 10$ ppm)

	$=\text{CH}-\text{N}<$	$-\text{CO}-\text{CH}=$	$>\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}<$
IX τ [ppm]	2,57 2,71	4,35 4,49	5,59
X τ [ppm]	2,54 2,68	4,36 4,50	5,65

Damit wird eine mögliche Substitution der Wasserstoffe an der C=C-Doppelbindung ausgeschlossen und die Aminomethylierung am Stickstoff sichergestellt.

c) 2,6-Dioxopiperidin-Derivate

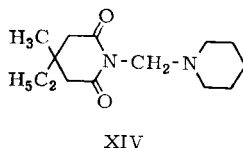
Während bei früheren Versuchen⁸⁾ die Aminomethylierung von Thalidomid mit Bis(2-chloräthyl)-amin mißlang, führt Kochen der Verbindung mit diesem Amin und Formalin in viel Benzol in 83proz. Ausbeute zu der gewünschten N-Manich-Base XI.



Morpholin und Formaldehyd kondensieren mit Thalidomid überraschend leicht in Äthanol bei Raumtemperatur, obwohl die entstehende Verbindung XII sich schon beim Erwärmen in diesem Lösungsmittel wieder zersetzt. Die Umkristallisation von XII aus heißem Essigester ist hingegen ohne Schwierigkeiten möglich. Die Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel bei Kondensationsversuchen mit Thalidomid ist unvorteilhaft. Mit Piperidin ließ sich sowohl in kaltem Äthanol als auch in siedendem Benzol keine Reaktion erzielen. Der geeignetste Weg zur Darstellung von XII und XIII ist die Einwirkung von N-Hydroxymethylmorpholin bzw. N-Hydroxymethyl-piperidin auf Thalidomid in Essigester.

Die gleiche Thermolabilität in Äthanol besitzt 1-Piperidinomethylbemegrid (XIV), das zwar schon bei Raumtemperatur in Äthanol aus den entsprechenden Stoffen entsteht, beim Erhitzen jedoch durch Hydrolyse oder Äthanolyse gespalten wird.

Versuche, entsprechende Verbindungen mit Morpholin und Bis(2-chloräthyl)-amin zu gewinnen, ergaben lediglich nicht kristallisierende, säurelösliche Basen.



Der Abteilung Chemische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen und Mol.-Gew.-Bestimmungen, Herrn Dr. H. Schütz für die Interpretation der NMR-Spektren, Fräulein U. Zscherpe für experimentelle Mithilfe und Frau R. Paschy für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche¹⁹⁾

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch Boetius M (korr. Werte), die Mol.-Gew. kryoskopisch in Benzol oder Dimethylsulfoxid bestimmt.

1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-(1-cyclohexenyl)-barbitursäure (I)

11,8 g (0,05 Mol) Cyclobarbital werden zu einer unter Kühlen hergestellten Mischung aus 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35proz.), 4,3 g (0,05 Mol) Piperidin und 30 ml Äthanol gegeben. Es entsteht eine rote Lösung, die nach 24stdg. Stehen im Kühlschrank i. Vak. eingedampft wird. Durch Reiben und längeres Stehen im Kühlschrank wird der Rückstand zur Kristallisation gebracht (Verfahren A). Man saugt ab, wäscht mit Äthanol und erhält 9 g (54% d. Th.) I. Umkristallisation aus Äthanol oder Methanol ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 103—104°. ν C=O(CHCl₃): 1710 cm⁻¹, δ N-H(CHCl₃): 1690 cm⁻¹.

C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ (333,4)	Ber.: C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.: C 64,83	H 8,13	N 12,70

¹⁹⁾ W. Werner, Verfahren zur Herstellung von N-Mannichbasen als Dtsch. Pat. (DDR) am 10. Juli 1968 angemeldet.

1-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-5-äthyl-5-(1-cyclohexenyl)-barbitursäure (II)

8,9 g (0,05 Mol) Bis(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid werden in 50 ml eiskaltem Wasser gelöst, bei etwa 5° mit kalter Sodalösung alkalisiert, die ausgeschiedene Base in 100 ml eiskaltem Äther aufgenommen und die wäßrige Phase noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 0° eingedampft. Zu dem klaren, farblosen, öligen Rückstand gibt man bei 5° eine kalte Mischung aus 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35%) und 30 ml Äthanol. Schließlich rührt man 11,8 g (0,025 Mol) Cyclobarbitol hinzu. Die klare, rote Lösung wird über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Nach der Kristallisation wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen, und man gewinnt 14 g (72% d. Th.) II. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 137—138°. ν C=O(CHCl₃): 1720 cm⁻¹, δ N-H(CHCl₃): 1690 cm⁻¹.

C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ (390,3)	Ber.: C 52,31	H 6,46	Cl 18,17	N 10,77
	Gef.: C 52,29	H 6,53	Cl 18,18	N 10,72

1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure-äthanolat (IIIb)

2,32 g (10 mMol) Phenobarbital, 1,15 g (10 mMol) N-Hydroxymethyl-piperidin und 10 ml Äthanol werden 30 Min. zum Sieden erhitzt und anschließend im Kühlschrank aufbewahrt, bis die Kristallisation vollständig ist. Man saugt ab, wäscht mit Äthanol und erhält 3,25 g (87% d. Th.) des Äthanolats IIIb. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol schmelzen die farblosen Kristalle unscharf von 60—68°.

C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₄ (375,5)	Ber.: C 63,96	H 7,78	N 11,19
	Gef.: C 64,18	H 7,70	N 11,09

III-Methanolat (IIIc)

Es kristallisiert analog IIIb bei Verwendung von Methanol und hat den Schmp. 65—76°.

C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄ (361,5)	Ber.: C 63,12	H 7,53	N 11,62
	Gef.: C 63,34	H 7,33	N 11,66

1-Piperidinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure (III)

IIIb oder IIIc werden 2 Std. i. Vak. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend das entstandene Öl durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Man erhält so ein farbloses Pulver vom Schmp. 109—110°. δ N—H und ν C=O(CHCl₃): 1695 und 1720 cm⁻¹.

C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ (329,4)	Ber.: C 65,63	H 7,04	N 12,75
	Gef.: C 65,38	H 6,88	N 12,79

1-Morpholinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure (IV)

5,8 g (0,025 Mol) Phenobarbital werden unter Erwärmen in 50 ml Äthanol gelöst, auf 25° gekühlt und 2,9 g (0,025 Mol) N-Hydroxymethyl-morpholin zugegeben. Nach 5stdg. Stehen bei 25° wird das Produkt durch Kratzen an der Glaswand zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, wäscht mit etwas Äthanol nach und erhält 6,7 g (81% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 60—65°. Nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol oder Essigester beträgt der Schmp. 64—67°. δ N—H und ν C=O(CHCl₃): 1695 und 1720 cm⁻¹.

C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄ (331,4)	Ber.: C 61,61	H 6,39	N 12,68
	Gef.: C 61,64	H 6,59	N 12,06

1,3-Bispiperidinomethyl-5-äthyl-5-(1-cyclohexenyl)-barbitursäure (V)

3,33 g (10 mMol) I, 1,42 g (10 mMol) Natriumsulfat und 1,15 g (10 mMol) N-Hydroxymethyl-piperidin werden in 10 ml äthanolfreiem Essigester 5 Min. zum Sieden erhitzt,

5 Std. bei 20° stehengelassen, filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft oder direkt durch Kühlen V zur Kristallisation gebracht (Verfahren B). Man erhält 3,7 g (86% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 78—80° (Essigester). ν C=O(CHCl₃): 1685 cm⁻¹.

C ₂₄ H ₃₈ N ₄ O ₃ (430,6)	Ber.: C 66,94	H 8,90	N 13,01
	Gef.: C 66,87	H 8,84	N 13,00

1,3-Bispiperidinomethyl-5-äthyl-5-phenyl-barbitursäure (VI)

1,65 g (5 mMol) III, 0,58 g (5 mMol) N-Hydroxymethyl-piperidin und 0,71 g (5 mMol) Natriumsulfat werden in 2,5 ml Essigester nach Verfahren B (vgl. unter V) umgesetzt. Man erhält 1,7 g (80% d. Th.) farblose Kristalle (VI) vom Schmp. 59—61°, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (außer Petroläther) auch bei 0° leicht löslich sind und nicht ohne Verschlechterung des Schmp. umkristallisiert werden konnten. ν C=O(CHCl₃): 1685 cm⁻¹.

C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₃ (426,6)	Ber.: C 67,56	H 8,04	N 13,13
	Gef.: C 67,60	H 7,99	N 13,14

1,3-Bispiperidinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure (VII)

2,81 g (10 mMol) 1-Piperidinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure, 1,15 g (10 mMol) N-Hydroxymethyl-piperidin und 0,71 g (5 mMol) Natriumsulfat werden in 5 ml Essigester nach Verfahren B (vgl. unter V) behandelt. Nach 24 Std. wird der kristallin gewordene Rückstand auf Ton gedrückt. Die Ausbeute beträgt 2,2 g (58% d. Th.) farblose Kristalle, die nach Umkristallisation aus Benzin (60—70°) den Schmp. 70—72° haben. ν C=O(CHCl₃): 1685 cm⁻¹.

C ₂₀ H ₃₄ N ₄ O ₃ (378,5)	Ber.: C 63,46	H 9,05	N 14,80
	Gef.: C 63,58	H 8,73	N 15,10

1,3-Bismorpholinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure (VIII)

5,66 g (20 mMol) 1-Morpholinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure, 2,34 g (20 mMol) N-Hydroxymethyl-morpholin und 1,42 g (10 mMol) Natriumsulfat werden in 10 ml Essigester nach Verfahren B (vgl. unter V) behandelt. Der ölige Rückstand wird in Essigester oder Benzol zur Kristallisation gebracht. Man erhält 6,8 g (89% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 94—96°. ν C=O(CHCl₃): 1685 cm⁻¹.

C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O ₅	Ber.: C 56,51	H 7,91	N 14,65	Mol.-Gew. 382,5
	Gef.: C 56,65	H 7,86	N 14,89	Mol.-Gew. 381 (Benzol) 306 (DMSO)

Assoziat (VIIIa) aus VIII und 1-Morpholinomethyl-5,5-diäthyl-barbitursäure

VIII wird schnell aus Äthanol umkristallisiert. VIIIa schmilzt bei 106—107° (Lit.⁴), Schmp. 105—106° und kann aus Benzol, Essigester oder Äther umkristallisiert werden. ν C=O und δ NH(CHCl₃): 1680 und 1720 cm⁻¹, ν NH (CHCl₃): 3385 cm⁻¹.

C ₃₁ H ₅₁ N ₇ O ₉	Ber.: C 55,92	H 7,72	N 14,73	Mol.-Gew. 665,8
	Gef.: C 56,30	H 7,76	N 14,87	Mol.-Gew. 335 (DMSO)

2,4-Dioxo-1-morpholinomethyl-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin (IX)

Benedorm (2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin) wird mit Morpholin und Formalin analog Verfahren A (vgl. unter I) umgesetzt. Das Rohprodukt (98% d. Th.) kristallisiert man aus 85° heißem Wasser um und erhält farblose Kristalle vom Schmp. 62—64°. ν C=O in 4-Stellung: 1645 cm⁻¹, ν C=O in 2-Stellung: 1690 cm⁻¹ (CHCl₃).

C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ (266,4)	Ber.: C 63,11	H 8,33	N 10,51
	Gef.: C 63,30	H 8,28	N 10,58

2,4-Dioxo-1-piperidinomethyl-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin (X)

Die analoge Umsetzung von Benedorm mit Piperidin gelingt nach Verfahren A (vgl. unter I) in 89proz. Ausbeute. Aus Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 80—81°. $\nu \text{C=O}$ in 4-Stellung: 1645 cm^{-1} , $\nu \text{C=O}$ in 2-Stellung: 1690 cm^{-1} (CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (264,4)	Ber.: C 68,14	H 9,15	N 10,59
	Gef.: C 68,30	H 9,18	N 10,61

3-Phthalimido-2,6-dioxo-1-[bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-piperidin (XI)

Aus 8,9 g (0,05 Mol) Bis(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid wird wie für II beschrieben die Base gewonnen, diese in 600 ml Benzol aufgenommen, 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35proz.) und 6,5 g (0,025 Mol) Thalidomid zugesetzt. Die heterogene Mischung wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht und dann das Benzol bis auf ein Drittel seines Vol. abdestilliert. Man filtriert vom ungelösten Thalidomid ab, trocknet das Filtrat mit Natriumsulfat und engt i. Vak. zur Trockne ein. Es bleiben 8,5 g (83% d. Th.) Rückstand vom Schmp. 124—127°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 131—133°. $\nu \text{C=O}$ (KBr): 1675 und 1720 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (412,3)	Ber.: C 52,43	H 4,65	Cl 17,20	N 10,19
	Gef.: C 52,71	H 4,68	Cl 17,20	N 10,13

3-Phthalimido-2,6-dioxo-1-morpholinomethyl-piperidin (XII)

2,58 g (10 mMol) Thalidomid, 2,35 g (20 mMol) N-Hydroxymethylmorpholin und 100 ml Essigester werden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wird bis auf 20 ml eingengt und XII zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute beträgt 3,64 g (97% d. Th.). Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 183—188°. $\nu \text{C=O}$ (CHCl_3): 1690 und 1720 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (357,4)	Ber.: C 60,49	H 5,36	N 11,76
	Gef.: C 60,55	H 5,55	N 11,87

3-Phthalimido-2,6-dioxo-1-piperidinomethyl-piperidin (XIII)

2,58 g (10 mMol) Thalidomid, 2,3 g (20 mMol) N-Hydroxymethylpiperidin und 100 ml Essigester werden 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es entsteht eine farblose Lösung, die eingedampft wird, zuletzt i. Vak. Der ölige Rückstand wird durch Anreiben mit Benzol zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute beträgt 3,2 g (90% d. Th.). Umkristallisation aus Benzol ergibt den Schmp. 151—152,5°. $\nu \text{C=O}$ (CHCl_3): 1690 und 1720 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (355,4)	Ber.: C 64,21	H 5,96	N 11,82
	Gef.: C 64,15	H 6,11	N 11,92

2,6-Dioxo-4-methyl-1-piperidinomethyl-4-äthyl-piperidin (XIV)

Zu einer Suspension von 7,8 g (0,05 Mol) Bemegride in 30 ml Äthanol werden 4,3 g (0,05 Mol) Piperidin und 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35proz.) gegeben und falls notwendig auf 45° erhitzt, um Bemegride zu lösen. Man läßt über Nacht im Kühlschrank stehen und dampft dann i. Vak. ein. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank kristallisiert der Rückstand. Man erhält 11 g (87% d. Th.) Rohprodukt, das in wenig Essigester gelöst und bei —10° zur Kristallisation gebracht wird. Nach mehrfacher Wiederholung dieses Verfahrens erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 50—52°. Erhitzen in Äthanol oder Wasser zersetzt XIV. $\nu \text{C=O}$ (KBr): 1675 und 1730 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (252,4)	Ber.: C 66,62	H 9,58	N 11,10
	Gef.: C 66,69	H 9,99	N 11,10